

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



CONFERENCIA CLÍNICO-PATOLÓGICA

Mujer de 70 años con síndrome constitucional y paraparesia subaguda[☆]

Constitutional syndrome and subacute paraparesis in a 70-years-old woman

J.Á. Hernández^{a,*} y C. Admella^b

^aServicio de Hematología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital de Mataró, Barcelona, España

Recibido el 10 de enero de 2010; aceptado el 19 de enero de 2010

Disponible en Internet el 16 de marzo de 2010

Editor asociado: Dr. J. A. Capdevila Morell

Servicio de Medicina Interna, Hospital de Mataró, Barcelona, España

Mujer de 70 años alérgica a la penicilina y sin hábitos tóxicos. Entre sus antecedentes personales destacaban hipercolesterolemia, *Hallux valgus* intervenido quirúrgicamente, varicectomía, artropatía degenerativa y osteoporosis. Cuatro meses antes del ingreso presentó un síndrome sensitivo faciobraquial derecho con asimetría facial y disartria, por lo que ingresó en otro centro hospitalario. Al cabo de unos días, la paciente tuvo una recuperación *ad integrum* de la focalidad neurológica. Desde el alta, la enferma tomaba clopidogrel. Dos meses antes del ingreso, debido a que presentaba epigastralgia, se realizó una gastroscopia con toma de biopsia. En dicha prueba se informaba de signos de gastritis crónica con focos de erosión superficial y exudado fibrinopurulento, sin otras alteraciones en la biopsia.

Cuatro semanas antes del ingreso, la paciente presentó dolor lumbar brusco, que inicialmente se atribuyó a la artropatía degenerativa. Se prescribió tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo, con una mejoría parcial del dolor en las siguientes horas. Sin embargo, a las 24 h el dolor se extendió a toda la extremidad inferior izquierda y a los 3 días a ambas extremidades inferiores. Progresivamente, se

añadió pérdida de fuerza en ambas piernas, lo que exigió que la enferma precisara de un caminador para la deambulación. Desde 6 días antes del ingreso en el Servicio de Neurología, la paciente era incapaz de caminar por sí misma, situación a la que se añadió la imposibilidad para la micción y la defecación. Asimismo, en los últimos meses había perdido 6 kg de peso.

En la exploración física en el momento del ingreso, la paciente no presentaba fiebre, la presión arterial era de 130/80 mmHg y estaba consciente y orientada. La exploración cardiorrespiratoria era normal y no se palpaban adenopatías periféricas ni visceromegalias. Desde el punto de vista neurológico, la exploración dirigida a las funciones superiores fue normal, como también lo fue la exploración de los pares craneales. Las extremidades superiores tenían fuerza, sensibilidad y coordinación normales, con reflejos osteotendinosos vivos. A nivel dorsal bajo (aproximadamente a la altura de D10) se evidenció la existencia de un nivel sensitivo. Las extremidades inferiores presentaban una paraparesia con el siguiente balance muscular: psoas (derecho: 1/5, izquierdo: 3/5); cuádriceps (derecho: 2/5, izquierdo: 3/5), y flexoextensores del pie (derecho: 3/5, izquierdo: 4/5). Se observó una alteración de la sensibilidad tanto superficial como profunda en las extremidades inferiores, con hipoestesia superficial en la pierna izquierda e hipopalestesia con alteración de la artrocinética en la derecha. Los reflejos rotulianos eran débiles (izquierdo muy débil), el Aquileo derecho era débil y

[☆]Sesión clínica celebrada en el Hospital de Mataró, Mataró (Barcelona) el 11 de noviembre de 2009.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jahernandezr@salud.madrid.org (J.Á. Hernández).

el izquierdo inexistente. Por su parte, el reflejo cutaneo-plantar derecho era extensor y el izquierdo equivoco.

Se realizó una serie de exploraciones complementarias que incluyeron bioquímica sérica: glucosa de 131 mg/dl; urea de 72 mg/dl; creatinina de 0,79 mg/dl; ácido úrico de 221 μ mol/l (n: 142–339); pruebas de función hepática normales; lactato deshidrogenasa (LDH) de 1.500 U/l (n: 150–450); colesterol de 113 mg/dl; triglicéridos de 231 mg/dl; sodio, potasio, calcio y fósforo normales, y proteínas totales de 56 g/l (albúmina: 30 g/l; alfa-1: 4,4 g/l; alfa-2: 6,9 g/l; beta: 6,2 g/l, y gamma: 8,5 g/l). En el proteinograma no se observó componente monoclonal. Los marcadores tumorales (CEA, alfafetoproteína, CA 125, CA 19/9) fueron normales. Estudio hormonal: hormona estimulante del tiroides de 0,51 mU/l (n: 0,51–4,7) y T4 de 8,63 pmol/l (n: 9,1–23,9). Hemograma: conteo de leucocitos de $2,76 \times 10^9$ /l (65% segmentados, 17% linfocitos, 18% monocitos); hemoglobina de 11,6 g/dl; hematocrito del 37%; volumen corpuscular medio de 86,4 fl, y conteo de plaquetas de 120×10^9 /l. Anisocitosis de la serie roja, leucocitos con granulación tóxica y plaquetas con algunos microagregados. Velocidad de sedimentación globular de 5 mm la 1.^a hora. El estudio básico de coagulación fue normal. La determinación de vitamina B12 (1.814 pg/ml) y ácido fólico (5,5 ng/ml) fue normal. Las serologías frente a *Borrelia*, *Brucella*, hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana fueron negativas. Inmunología: inmunoglobulinas (Ig): IgA de 1,33 g/l (n: 0,7–4); IgG de 4,69 g/l (n: 7–16), e IgM de 0,50 g/l (n: 0,4–2,3). Los anticuerpos antinucleares, anti-5m, antirribonucleoproteína, anti-Ro, anti-LA y los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos fueron negativos. Enzima convertidora de la angiotensina de 101 U/l (n: 12–68).

Durante los días siguientes se objetivó disminución de la cifra de plaquetas (115×10^9 /l, 84×10^9 /l) y aumento de la LDH (1.800 U/l). Un mes después del ingreso, la paciente presentaba urea de 108 mg/dl; creatinina de 0,64 mg/dl; ácido úrico de 415 μ mol/l; función hepática normal, y LDH de 2.600 U/l. Hemograma: conteo de leucocitos de $2,52 \times 10^9$ /l (85% segmentados, 7% linfocitos, 7% monocitos); hemoglobina de 8,5 g/dl; volumen corpuscular medio de 108 fl; conteo de plaquetas de 52×10^9 /l, y β_2 -microglobulina de 7,36 mg/dl (n: 0–2,1). Los estudios de anticuerpos para la detección de síndrome paraneoplásico y de anticuerpos antigangliósidos fueron negativos. Se realizó una punción lumbar, en la que la citología no mostró células malignas ni gérmenes. Los cultivos para bacterias y el Löwenstein fueron igualmente negativos. No se apreciaron bandas oligoclonales. La bioquímica del líquido cefalorraquídeo (LCR) evidenció glucosa de 3,1 mmol/l (el 42% de la glucosa plasmática); proteínas de 0,7 g/l; LDH de 60 U/l, y menos de 5 leucocitos/mm³ (todos ellos mononucleares). En la biopsia de la médula ósea únicamente destacaba hiperactividad de la médula ósea sin observarse otras anomalías. La tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal y la gammagrafía ósea fueron normales. En la resonancia magnética (RM) dorsolumbar, realizada a su llegada a urgencias, se observaban aplastamientos de los cuerpos vertebrales D11, D12 y L2 de carácter crónico, una mínima protusión discal posterior D11–D12 que contactaba con la cara anterior del cordón medular sin deformarlo ni producir modificación de la señal. Los cuerpos vertebrales

mostraban una hiposeñal difusa que traducía la existencia de una médula ósea hiperactiva, bien por reactivación de la hematopoyesis o por infiltración por un proceso difuso. El cono medular era normal y la cola de caballo se hallaba conservada. Se observaba una imagen de hiperseñal T2 a nivel D3 no confirmada en el estudio axial que probablemente correspondía a un artefacto de volumen parcial. La imagen no se modificaba después de la administración de contraste. Por su parte, la RM craneal y de hipófisis puso de manifiesto algunas lesiones hiperintensas de pequeño tamaño subcorticales bilaterales compatibles con isquemia crónica de pequeño vaso. No se observaban lesiones agudas. En los días posteriores se repitieron la RM de columna vertebral y la craneal sin observarse masas, signos de compresión de las estructuras nerviosas ni captaciones anómalas de contraste.

En el momento del ingreso se inició tratamiento con corticoides durante 5 días, con una mejoría discreta de los síntomas. En los días posteriores se observó un empeoramiento neurológico progresivo, con aumento de la paraparesia, pero sin que se observase afectación ni de las extremidades superiores ni de las funciones superiores. Debido a la normalidad persistente de las pruebas de neuroimagen, se planteó un amplio estudio etiológico de mielopatía con pruebas radiológicas normales, que puso de manifiesto la presencia de trombocitopenia persistente, en ocasiones asociada con afectación de las otras dos series, y una elevación progresiva de la LDH sérica. De forma empírica, se continuó con el tratamiento corticoideo, sin que existiera una respuesta favorable. En los días subsiguientes aparecieron diversas complicaciones, como hipoalbuminemia por desnutrición con paraplejia de las extremidades inferiores y dificultad para movilizar las extremidades superiores. Además, la paciente presentó signos y síntomas de insuficiencia cardíaca y la aparición de fibrilación auricular rápida.

Debido al antecedente del cuadro digestivo que había presentado la paciente tres meses antes, se decidió realizar una nueva gastroscopia con biopsia de la mucosa gástrica, que fue diagnóstica de la enfermedad. El informe de la gastroscopia fue de mucosa edematosa y ligeramente petequeal de predominio en cuerpo gástrico con disminución de los pliegues y cierta falta de distensibilidad, lo que hacía sospechar infiltración submucosa.

Discusión clínica (Dr. Hernández)

En resumen, se trata de una paciente de 70 años que unos meses antes había presentado un posible accidente cerebral vascular agudo del que se recuperó totalmente y a la que, debido a unas molestias gástricas inespecíficas, se le había realizado dos meses antes una gastroscopia en la que se informaba de signos anatomopatológicos de gastritis crónica inespecífica. La enferma había perdido 6 kg de peso en los últimos meses. El cuadro clínico que se discute es de inicio subagudo con dolor en la región lumbar con paraparesia progresiva en los miembros inferiores, al comienzo fundamentalmente de predominio derecho, con extensión de la lesión en el plano transversal, probablemente con más afectación centromedular que periférica (síndrome de Brown-Séquard modificado; nivel sensitivo a nivel de D10),

que mejoró parcialmente con tratamiento corticoideo, con progresión en unas semanas a las extremidades superiores. Desde el punto de vista analítico, destacaban anemia y trombocitopenia progresivas y aumento importante de la LDH y de la β_2 -microglobulina séricas, sin hipocobalamina. Además, los resultados de las pruebas de imagen, del LCR y del estudio de la médula ósea fueron normales. Se realizó una gastroscopia con toma de biopsia, que fue diagnóstica.

El diagnóstico diferencial es pues el de una enfermedad de la médula espinal aguda/subaguda, progresiva, con prueba de imagen y del LCR normales, aumento de la LDH/ β_2 -microglobulina séricas, anemia, trombocitopenia y sintomatología constitucional (pérdida de peso). Antes de hacer referencia a las enfermedades de la médula espinal con prueba de imagen normal, se discutirán las mielopatías agudas o subagudas que pueden presentar una RM cerebral y/o medular positiva¹.

La causa más frecuente de las mielopatías agudas desmielinizantes es la esclerosis múltiple, la cual presenta generalmente lesiones en menos de dos segmentos en la RM espinal, que habitualmente son de localización periférica y se sitúan en las astas laterales y posteriores. Además, en la RM cerebral suelen apreciarse lesiones en la sustancia blanca de localización periventricular, yuxtacortical o infratentorial. Por otra parte, en el LCR es típica la presencia de bandas oligoclonales (en más del 90% de los casos) y un aumento de la IgG. Otra enfermedad desmielinizante es la neuromielitis óptica, que se produce fundamentalmente en mujeres que previamente han presentado una neuritis óptica severa. En la RM medular es característica la aparición de lesiones en más de tres segmentos, que suelen ser de localización central y aspecto necrótico. Además, en el 60% de los casos, en la RM cerebral se visualizan lesiones, que son de localización periventricular. Además, el LCR muestra pleocitosis con predominio de segmentados o eosinófilos en las fases agudas y, al contrario de la esclerosis múltiple, ausencia de bandas oligoclonales en la mayoría de los casos. Por último, es de destacar que la neuromielitis óptica-IgG es un anticuerpo sérico con sensibilidad superior al 90% y especificidad superior al 70% en esta entidad. Otras enfermedades desmielinizantes con posibilidad de ocasionar una mielopatía aguda o subaguda, como la encefalomiелitis aguda diseminada, típica de niños con antecedente de fiebre y enfermedad viral, y las mielopatías posvacunales se pueden descartar por motivos evidentes. La miелitis transversa idiopática aguda es un diagnóstico de exclusión² que muestra picos de mayor incidencia entre los 10–20 y los 30–40 años y, a veces, cursa con náuseas, fiebre y dolor muscular previo. A pesar de que la presentación clínica de la paciente podría cumplir parte de los criterios diagnósticos de la miелitis transversa idiopática aguda, la falta de pleocitosis en el LCR, la anemia y trombocitopenias progresivas y la elevación de la LDH no son datos analíticos de esta entidad, en la que tampoco se observa pérdida de peso en las semanas previas.

Las causas infecciosas de las mielopatías agudas suelen cursar con fiebre, confusión, meningismo y aumento del número de células en el LCR, fundamentalmente de polimorfonucleares en las infecciones bacterianas y de células mononucleares (linfocitos) en las víricas y en la

tuberculosis. En algunos casos es frecuente la aparición de exantemas, como en las infecciones por enterovirus, por virus herpes zóster o en el *eritema migrans* de la borreliosis de Lyme. Generalmente, las mielopatías agudas asociadas a infecciones pueden presentar sintomatología de infección sistémica concomitante, inmunodepresión, en algunos casos infecciones genitales previas, la existencia de adenopatías en la exploración física o el antecedente epidemiológico de un viaje o la residencia en un área endémica de parasitosis, circunstancias ausentes en el caso clínico que se discute.

Algunas enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, el síndrome de Sjögren, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilopoyética o la enfermedad de Behçet, pueden, en algunos casos, presentar un cuadro neurológico de mielopatía. La ausencia de los criterios diagnósticos que definen estas entidades hace que su diagnóstico sea improbable. Un caso especial de enfermedad inflamatoria es la neurosarcoidosis. A pesar de que los niveles séricos de la enzima convertidora de la angiotensina se hallaban ligeramente elevados, la especificidad de dicha prueba es muy baja. Por otra parte, no existen otros signos ni síntomas que apoyen el diagnóstico de sarcoidosis, como por ejemplo la presencia de linfadenopatía hiliar, y además, la presentación neurológica inicial es excepcional. En la RM espinal se aprecian lesiones intramedulares o extramedulares con afectación inespecífica, mientras que en el LCR es típica la pleocitosis y la proteinorraquia. La sarcoidosis neurológica suele mejorar con corticoides. En general, en las enfermedades inflamatorias con afectación medular es muy rara la ausencia de afectación cerebral, meníngea o sistémica acompañante.

Dentro de las enfermedades vasculares que pueden ocasionar una mielopatía, destaca la oclusión de la arteria espinal anterior, que produce una afección medular muy aguda de instauración en minutos y que, en la RM, produce una lesión elongada longitudinal. Las oclusiones posteriores ocasionan síndromes posteriores, mientras que la afectación de la arteria subcomisural origina un infarto medular caracterizado por un síndrome de Brown-Séquard con alteración de los fascículos laterales en la RM. Las fístulas arteriovenosas a nivel medular ocasionan cuadros más subagudos que, en la mayoría de los casos, producen lesiones longitudinales en la RM espinal. En los raros casos de normalidad en esta prueba de imagen puede ser necesario realizar una angiografía espinal. Las lesiones isquémicas asociadas a una vasculitis o angeítis primaria del sistema nervioso central (SNC)³, en este caso de los pequeños vasos medulares, podrían explicar las características de la miелitis transversa que presentaba la enferma, aunque el resto de las manifestaciones de laboratorio (anemia, aumento de la LDH y de la β_2 -microglobulina, entre otros) y el hecho de tener afectación en la mucosa gástrica, cuando este tipo de vasculitis se localiza únicamente en el sistema nervioso, hacen que se desestime esta posibilidad diagnóstica.

En algunas ocasiones, la aparición de una mielopatía subaguda se comporta como una manifestación de un síndrome paraneoplásico⁴. Los cánceres de pulmón, tanto de célula pequeña (anticuerpos amfifisina-IgG, CRMP-5 IgG, GAD) como de célula grande (anticuerpos neuronales y musculares frente al receptor de la acetilcolina), el cáncer

de mama (PCA 2) y el cáncer de ovario (ANNA 2) pueden tener manifestaciones de mielopatía. En la historia clínica, a pesar de no especificarse qué batería de anticuerpos para la detección de síndrome paraneoplásico se realizó, se nos indica que los que se solicitaron fueron negativos. Por otra parte, la negatividad de la TAC toracoabdominal hace que esta posibilidad sea muy improbable.

Entre las causas neoplásicas que originan una mielopatía con prueba de imagen positiva, se pueden considerar tres grandes grupos: a) las asociadas a metástasis intramedulares; b) las compresiones extramedulares intradurales, y c) las mielopatías asociadas a radioterapia⁵. En todos los casos son lesiones fáciles de identificar si existe un diagnóstico previo y lesión heterogénea en la RM. Además, cabe recordar que si se produce hemorragia o infarto del tumor medular, puede producirse una mielitis. Entre las neoplasias hematológicas con pruebas de imagen positivas, las más típicas son los plasmocitomas asociados al mieloma múltiple, aunque algunos linfomas tanto hodgkinianos como no hodgkinianos (LNH), pueden producir un síndrome medular subagudo o agudo. Además, cabe recordar que los linfomas intramedulares pueden responder clínicamente a los corticoides.

Como ya se ha referido, la paciente no presentaba alteraciones en la RM craneal ni en la medular, que en ambas localizaciones se habían repetido a lo largo del ingreso para valorar si se habían producido cambios relevantes en la evolución de la enfermedad. Por ello, en el diagnóstico diferencial deben incluirse las mielopatías agudas y/o subagudas con RM normal¹.

Existen causas de origen cerebral, como los meningiomas parasagitales, las trombosis venosas o arteriales cerebrales, la hidrocefalia, entre otras, que pueden ocasionar una clínica de mielitis transversa, aunque en todos los casos debe ponerse de manifiesto la afección en la RM y/o en la TAC cerebral.

A pesar de que la paciente presentaba aumento de la LDH sérica, los niveles de la vitamina B12 y del ácido fólico eran normales. Su deficiencia puede conducir a la degeneración de la sustancia blanca dorsal y lateral de la médula espinal, que puede producir una debilidad lentamente progresiva (no de inicio tan subagudo como en el caso clínico), ataxia sensorial y parestesias, que pueden evolucionar a espasticidad, paraplejía e incontinencia. El cuadro clínico se conoce como degeneración combinada subaguda⁶. La inhalación de óxido nítrico puede producir una clínica similar por inactivación de la vitamina B12, al igual que el déficit de cobre, aunque ambos casos son muy raros.

Citaré de un modo muy somero las infecciones que pueden producir una mielopatía con prueba de imagen normal⁷. La mielopatía asociada al síndrome de la inmunodeficiencia humana es de tipo vacuolar y en la mayoría de los casos se produce en la fase avanzada de la enfermedad. Produce una paraparesia espástica lentamente progresiva que generalmente respeta las extremidades superiores y que puede mejorar con el tratamiento antirretroviral de gran actividad. La paraparesia espástica tropical asociada a la infección por el virus linfotrópico humano tipo 1 puede presentar algunas alteraciones inespecíficas en la RM medular, aunque la RM cerebral frecuentemente muestra lesiones de la sustancia blanca de localización subcortical y periventricular. La mielopatía por virus herpes puede no ocasionar imágenes en la RM, aunque suele asociar lesiones

cutáneas y no produce aumento de la LDH. La neurosífilis afecta a las columnas posteriores o dorsales de la médula espinal, con lo que produce ataxia sensorial y dolor por la afectación de las raíces dorsales. Por último, la tuberculosis puede producir una mielitis por mecanismos diversos, como son la presencia de tuberculomas o la infección de los cuerpos vertebrales que produce la espondilitis tuberculosa o mal de Pott.

Entre las enfermedades hereditarias, cabe reseñar la paraparesia espástica hereditaria, en la que característicamente la debilidad no es la causa principal de la discapacidad que presentan estos pacientes, la ataxia de Friedreich, que generalmente se presenta en la juventud, y la adrenomieloneuropatía, una variedad de la adrenoleucodistrofia que cursa con paraparesia espástica progresiva y polineuropatía leve pero en la que típicamente las alteraciones esfinterianas y sensoriales están ausentes. Para finalizar, cabe citar dos raras entidades que producen paraparesia espástica debido a la ingesta de plantas con potencial neurotóxico, como son el latirismo asociado al consumo de harina de almortas y el bonzo al de la yuca.

Al analizar la historia clínica, además de la sintomatología neurológica, se nos informó que la paciente presentaba trombocitopenia progresiva, anemia (con estudio normal de la médula ósea) y niveles elevados de la LDH y de la β_2 -microglobulina sérica. Además, se efectuó una gastroscopia que fue diagnóstica y en la que macroscópicamente se observaba una mucosa edematosa y ligeramente petequeal de predominio en cuerpo gástrico, con disminución de los pliegues y cierta falta de distensibilidad, lo que hacía sospechar infiltración submucosa.

Entre las enfermedades con anemia y trombocitopenia progresivas y niveles elevados de la LDH con alteración de la mucosa gástrica, cabe destacar la gastritis atrófica, que en los casos de déficit prolongado de vitamina B12 puede conducir a un síndrome de cordones posteriores denominado degeneración combinada subaguda. Aun así, como ya hemos manifestado previamente, los niveles séricos de la vitamina B12 y el inicio más agudo del cuadro clínico de la paciente hacen que se pueda rechazar este diagnóstico.

Un síndrome clínico agudo que cursa con trombocitopenia severa, aumento de la LDH, anemia con esquistocitos y que puede cursar con alteraciones neurológicas por afectación cerebral, fiebre y alteraciones renales es la púrpura trombótica trombocitopénica. Constituye una de las emergencias hematológicas sobre las que conviene actuar de inmediato. La ausencia de esquistocitos en el frotis de la sangre periférica, la trombocitopenia de características moderadas o el inicio subagudo son motivos razonables para descartar esta entidad.

La paciente presentaba signos y síntomas compatibles con un LNH de alto grado de malignidad. A saber, aumento de la LDH y de la β_2 -microglobulina sérica, síndrome constitucional y citopenias. La enferma no tenía manifestaciones ganglionares ni medulares de un linfoma, aunque algunos linfomas de alto grado de malignidad, como el linfoma de Burkitt (LB) o los linfomas de células del manto (LCM), pueden tener un comportamiento exclusivamente extraganglionar, como por ejemplo con afectación de la mucosa digestiva. Además, los LB típicamente se caracterizan por un gran aumento de la LDH. Aun así, la falta de afectación de la

médula ósea, característica en los casos de linfomas de alto grado de malignidad, y sobre todo el hecho de que la paciente no presentara una explicación plausible para la clínica neurológica al ser las pruebas de imagen repetidamente negativas hacen que, muy probablemente, la paciente no tuviera un LB ni un LCM.

Concluiré la exposición realizando una síntesis de las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad que probablemente presentó la paciente: un linfoma intravascular de célula grande B, una entidad incluida en la actual clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2008 de los tumores hematopoyéticos y las neoplasias linfoides⁸. El linfoma intravascular, anteriormente denominado linfoma de células grandes angiotropo, se caracteriza por la afectación extraganglionar y por el crecimiento selectivo de las células linfomatosas en la luz vascular, principalmente capilares, con excepción de los grandes vasos⁹. Su presentación es muy infrecuente y en la mayoría de las ocasiones se halla descrito como casos anecdóticos o pequeñas series de pacientes. No tiene predominio en ninguno de los dos sexos y suele presentarse con una mediana de edad de 67 años. Fundamentalmente, existen dos formas de presentación. La asiática¹⁰, más agresiva, se caracteriza por hepatomegalia, esplenomegalia, pancitopenia, síndrome hemofagocítico y fallo multiorgánico, mientras que en la forma occidental¹¹ se producen síntomas relacionados con los órganos afectados (tabla 1). Así, en el caso que se discute es muy probable que la afectación de los pequeños vasos que irrigan la médula espinal produjera el cuadro clínico de paraparesia progresiva y que en la biopsia gástrica la vasculatura presentara infiltración por las células linfomatosas. En los casos occidentales la presentación más frecuente y, lógicamente, más sencilla de diagnosticar es la cutánea. Entre un 35–40% de los pacientes con linfomas intravasculares presenta afectación neurológica, mientras que un 55–75% tiene sintomatología constitucional. Por otra parte, la infiltración de la médula ósea es rara y la expresión hemoperiférica excepcional. En los pacientes con linfomas intravasculares son frecuentes la anemia, la trombocitopenia, la elevación de la LDH sérica y la hipoalbuminemia.

Aunque se ha descrito algún linfoma intravascular de fenotipo T o NK, la gran mayoría son de origen celular B con expresión de los antígenos CD19 y CD20 y, en algunos casos, coexpresión de CD5 (38%) y CD10 (13%). En lo referente a la patogénesis de este tipo de linfomas, es probable que se produzca un defecto de los receptores *homing* de las células linfomatosas, con ausencia de expresión de las moléculas de adhesión CD29 y CD54 que llevarían al agrupamiento de las células linfomatosas en el interior de la vasculatura de mediano y pequeño calibre. El diagnóstico de los linfomas intravasculares supone un reto, ya que se trata de entidades difíciles de diagnosticar si no se incluyen en el diagnóstico diferencial¹². De hecho, muchos casos son diagnosticados post mórtem o después de que el paciente presenta una alteración tan importante del estado general que hace imposible su tratamiento. Por ello, el pronóstico es malo, aunque en los últimos años la adición del rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente al antígeno CD20, a la poliquimioterapia de combinación tipo ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona ha proporcionado la consecución de respuestas completas y la curación

Tabla 1 Principales diferencias clínicas y de laboratorio de las formas asiática¹⁹ y europea²⁰ de pacientes diagnosticados de linfoma intravascular

	Serie asiática, %	Serie europea, %
<i>Síntomas</i>		
Fiebre	74	45
Astenia	26	16
Gastrointestinales	20	5
Neurológicos	25	34
Disnea	20	3
Edemas	10	5
Tracto urinario	1	8
Cutáneos	6	39
Constitucionales	76	55
<i>Lugares de afectación</i>		
Sistema nervioso central	27	39
Piel	15	39
Médula ósea	75	32
Sangre periférica	24	5
Hígado	55	26
Bazo	67	26
Ganglios linfáticos	11	11
<i>Laboratorio</i>		
LDH sérica elevada	93	86
Anemia	78	63
Trombocitopenia	76	29
Hipoalbuminemia*	84	18

LDH: lactato deshidrogenasa.

*Hipoalbuminemia si la albúmina es inferior a 36 g/l.

en algunos casos¹³. La radioterapia solo estaría indicada en pacientes mayores con una lesión cutánea única.

Diagnóstico clínico (Dr. Hernández)

Linfoma intravascular de célula grande B con afectación digestiva y del SNC.

Discusión patológica (Dra. Admella)

La biopsia de la mucosa gástrica puso de manifiesto en la luz de los vasos capilares de la lámina propia grupos de células de núcleos grandes, de contornos ligeramente irregulares, vesiculosos con nucléolos prominentes y algunas mitosis (fig. 1). El estudio inmunohistoquímico evidenció positividad de dichas células para CD45 (antígeno leucocitario común) y los marcadores de fenotipo B CD20 (fig. 2) y CD79a. Por otra parte, el CD5 y CD10 fueron negativos.

El linfoma B de célula grande intravascular fue descrito por primera vez en 1959 como una neoplasia endotelial con diseminación vascular¹⁴. Aunque posteriormente se lo identifica como un tipo inusual de linfoma, no es hasta el año 2001 que la Organización Mundial de la Salud lo define inicialmente como un subtipo poco frecuente de linfoma B

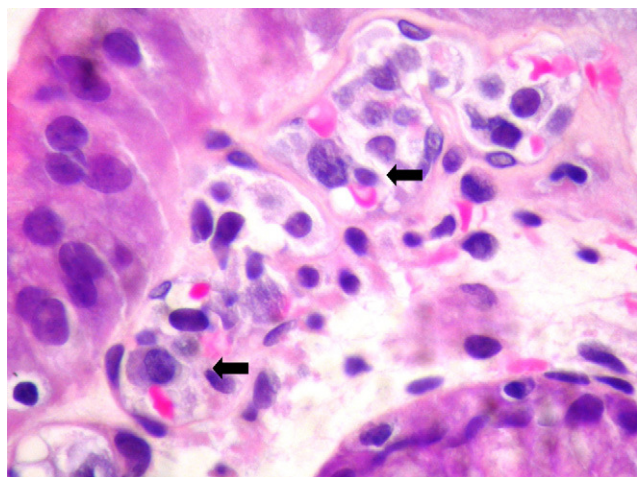


Figura 1 Células linfoides de núcleos grandes, vesiculosos y nucléolo prominente en la luz de los vasos capilares (HE, 400 ×).

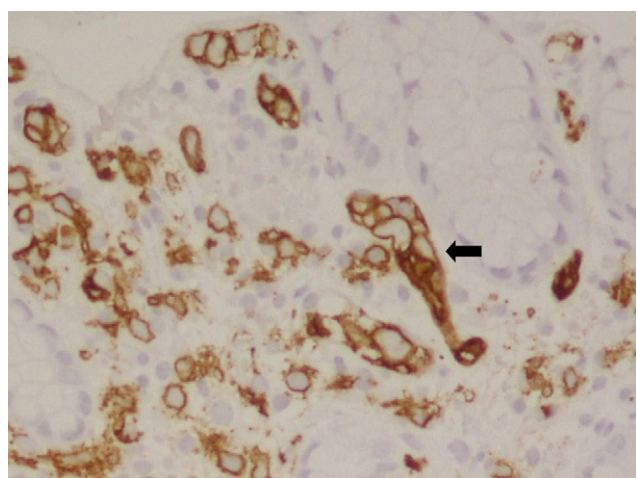


Figura 2 Positividad de las células linfoides del linfoma intravascular para CD20 (CD20, 200 ×).

difuso de célula grande extranodal caracterizado por la presencia de linfocitos neoplásicos dentro de la luz de los vasos de pequeño calibre, principalmente capilares, ampliándose más tarde su definición a la afectación de vasos de pequeño y mediano calibre, con excepción de grandes vasos. Aunque el crecimiento selectivo de linfocitos neoplásicos en la luz vascular es la condición necesaria para su diagnóstico, ocasionalmente se puede observar una mínima cantidad de células neoplásicas de localización extravascular, especialmente alrededor de los vasos afectados. A pesar de su crecimiento intravascular, la presencia de células linfoides neoplásicas en sangre periférica es baja (5–9%). En un 15% de los casos existe asociación con otros tipos de LNH o bien con neoplasias tanto benignas como malignas¹⁵. Curiosamente, en algunos casos asociados a tumores malignos se han observado células linfoides neoplásicas principal o exclusivamente en los vasos intratumorales, lo que sugiere la existencia de un mecanismo desconocido que afectaría a las moléculas de adhesión, que daría lugar a la atracción selectiva de las células linfomatosas por el endotelio reactivo/tumoral¹².

El diagnóstico diferencial histológico debe realizarse con otros procesos linfoproliferativos en los que exista un componente intravascular asociado, tales como la leucemia linfocítica crónica B o los LCM, el linfoma de la zona marginal esplénico o el linfoma T hepatoesplénico. En estos casos, tanto el tamaño celular como el inmunofenotipo son la clave para el diagnóstico. Mención aparte merece el linfoma B difuso de célula grande, caracterizado por ser un linfoma sólido con una afectación predominantemente nodal. También hay que considerar en el diagnóstico diferencial la infiltración vascular por los carcinomas indiferenciados, fácilmente distinguibles mediante un panel inmunohistoquímico básico que incluya CD45 y citoqueratinas.

Clínicamente, es una enfermedad agresiva, usualmente diseminada, en la que existen diferencias de presentación clínica según el origen geográfico de los pacientes, con implicaciones pronósticas^{10,11}. El diagnóstico de los linfomas intravasculares es difícil y, en general, se realiza tardíamente siendo *post mortem* frecuentemente. En caso de sospecha clínica, dada la frecuente afectación cutánea en nuestro medio (39%), la realización de biopsias aleatorias de piel puede ayudar al diagnóstico. A pesar de la mejor caracterización actual de los linfomas intravasculares, todavía hoy se plantean muchos interrogantes sobre esta entidad. Falta por conocer su inmunoperfil ontogenético (origen centro germinal/no centro germinal), la existencia o no de diferencias moleculares y de inmunofenotipo entre las distintas variantes, su relación con otros linfomas y tumores asociados y su posible relación con agentes infecciosos. Además, son necesarios estudios más extensos de citocinas, moléculas de adhesión y anomalías cromosómicas para el mejor conocimiento de su patogenia.

Diagnóstico anatomopatológico

Linfoma B de célula grande intravascular.

Discusión posterior

Dr. Balanzó (Medicina Intensiva): ¿Cuál fue la evolución de la paciente?

Dres. Palomeras y Admella: La paciente falleció a los dos días del diagnóstico anatomopatológico del linfoma intravascular debido a la progresión de la enfermedad. No se autorizó la realización de estudio necrópsico.

Dra. Fossas (Neurología): La enseñanza que debemos extraer de casos como el que se presenta es que cuando nos encontremos con una mielitis subaguda con prueba de imagen negativa, uno de los cuadros por incluir en el diagnóstico diferencial es el de un linfoma intravascular, sobre todo si la cifra de la LDH sérica es elevada.

Dr. Capdevila (Medicina Interna): El diagnóstico final pudo llevarse a cabo por una biopsia gástrica obtenida mediante fibrogastroscopia. Me gustaría incidir en este aspecto por el carácter sistémico de la enfermedad.

Dr. Hernández: En efecto, la enfermedad, exceptuando los casos aislados de infiltración exclusivamente cutánea, suele afectar a distintos órganos, por lo que se debe prestar atención a los diferentes signos y síntomas para instaurar el tratamiento lo más precozmente posible.

Dr. Balanzó: ¿Podría haberse realizado el diagnóstico a nivel del SNC?

Dr. Palomeras: La realización de biopsias espinales comporta un riesgo importante. En el caso que se ha comentado, tal como se ha referido, había sospecha de una angéitis (vasculitis) de pequeño vaso, que se confirmó posteriormente en la biopsia gástrica.

Agradecimientos

Al Dr. Ernest Palomeras del Servicio de Neurología, que realizó el seguimiento de la paciente y preparó la historia clínica para la realización de la Conferencia Clinicopatológica.

Bibliografía

- Jacob A, Weinshenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. *Semin Neurol.* 2008;28:105–20.
- Kaplin AI, Krishnan C, Deshpande DM, Pardo CA, Kerr DA. Diagnosis and management of acute myelopathies. *Neurologist.* 2005;11:2–18.
- Younger DS. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:317–36.
- Toothaker TB, Rubin M. Paraneoplastic neurological syndromes: A review. *Neurologist.* 2009;15:21–33.
- Jacob A, Das K, Boggild M, Buxton N. Inflammation or neoplasm? Another side to the story. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108:811–2.
- Scalabrino G. Subacute combined degeneration one century later. The neurotrophic action of cobalamin (vitamin B12) revisited. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001;60:109–20.
- Kastrup O, Wanke I, Maschke M. Neuroimaging of infections. *NeuroRx.* 2005;2:324–32.
- Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris N, et al, editores. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, France: IARC Press; 2008. 252–253.
- Shimada K, Kinoshita T, Nakamura S. Presentation and management of intravascular B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2009;10:895–902.
- Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru J, et al. Intravascular large B-cell lymphoma: A clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood.* 2007;109:478–85.
- Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. Intravascular lymphoma: Clinical presentation and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol.* 2004;127:173–83.
- Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, Facchetti F, Mazzucchelli L, Yoshino T, et al. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: Proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol.* 2007;25:3168–73.
- Ferreri AJ, Dognini GP, Govi S, Crottiolo R, Bouzani M, Bollinger CR, et al. Can rituximab change the usually dismal prognosis of patients with intravascular large-B-cell lymphoma? *J Clin Oncol.* 2008;26:5134–6.
- Pfleger L, Tappeiner J. On the recognition of systematized endotheliomatosis of the cutaneous blood vessels (reticuloendotheliosis)? *Hautarzt.* 1959;10:359–63.
- Ponzoni M, Ferreri AJ. Intravascular lymphoma: A neoplasm of 'homeless' lymphocytes? *Hematol Oncol.* 2006;24:105–12.